

Osimertinib (Tagrisso)

vid EGFR-muterad, icke-småcellig lungcancer som utvecklat resistens mot EGFR-hämmare genom T790M mutation

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2015-11-19

Datum för leverans: 2015-12-16

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Osimertinib är en tredje generationens EGFR-tyrosinkinashämmare, som är aktiv mot T790M-mutationen, vilken hos cirka 50 procent av patienterna är ansvarig för resistens mot gefitinib och erlotinib [1]. Substansen har utvecklats av AstraZeneca och ges peroralt en gång dagligen i dosen 80 mg. I samarbete med Roche har ett diagnostiskt test utvecklats för att påvisa EGFR T790M mutationen som kan göras på plasma eller tumörvävnad. Substansen utvecklades först under alias AZD-9291 och sedan under namnet mereletinib.

Den enda publicerade kliniska studien är AURA-studien [2], en fas I-II studie omfattande totalt 253 patienter med icke-småcellig lungcancer som progredierat efter behandling med EGFR-tyrosinkinashämmare. 31 patienter ingick i en doseskaleringsdel från 20 mg till 240 mg dagligen där man inte kunde påvisa någon dosbegränsande toxicitet. En fas II extensionsdel undersökte effekten av 80 mg dagligen. Den publicerade studien [2] hade data-cutoff 1/8 2014. En uppföljning presenterades vid 16th World Conference on Lung Cancer September 6-9 med data-cutoff 1/5 2015 [3].

Förväntat godkännande

Osimertinib godkändes av FDA 13 november 2015 under namnet Tagrisso [4]. Samtidigt godkändes ett diagnostiskt test (cobas EGFR mutation test v2) för att upptäcka T790M-mutationen. Ansökan om godkännande inlämnades till EMA i juni 2015 [5]. Osimertinib har orphan drug status och har beviljats accelererad godkännandeprocess [6]. Substansen har även fått PIM-designation i UK (promising innovative medicine) [7]. Beslut om godkännande i Europa kan väntas under våren 2016.

Kliniskt behov och patientpopulation

I Sverige drabbas ungefär 3800 personer av lungcancer årligen enligt det Nationella vårdprogrammet [1]. Omkring 80 procent är av typen icke-småcellig och av dessa har ungefär tio procent av patienterna en mutation i genen som kodar för EGFR vilket leder till aktiverad signalering och tumörutveckling. Siffran är betydligt högre hos asiater. Tumörerna är i

allmänhet känsliga för EGFR-tyrosinkinashämmare som gefitinib och erlotinib och denna behandling ges även som underhållsbehandling. Tyvärr utvecklas nästan alltid resistens efter ett till två års behandling och den vanligaste resistensmekanismen är att tumörcellerna utvecklar ytterligare en mutation, EGFR T790M. Osimertinib riktar sig mot denna mutation som förekommer hos drygt hälften av de aktuella patienterna [8,9]. Uppskattningsvis skulle 100 - 150 patienter per år kunna bli aktuella för behandling med osimertinib.

Förskrivarkategori

Onkologer och lungmedicinare.

Rekommenderad behandling idag

För patienter som utvecklat resistens mot EGFR-tyrosinkinashämmare finns idag ingen etablerad behandling.

Klinisk effekt

I AURA-studien behandlades totalt 222 patienter i expansionskohorter med doser på 20, 40, 80, 160 och 240 mg dagligen [2]. Hos patienter med påvisad EGFR T790M mutation fick 61 procent ett objektiva svar (partiell respons, ingen komplett respons) bedömt centralt enligt RECIST-kriterier. Den progressionsfria överlevnadstiden hos dessa var 9,6 månader. Endast tio procent fick progressiv sjukdom under uppföljningstiden fram till 1/5 2015. Det var ingen skillnad mellan dosnivåerna. För patienter utan påvisad mutation svarade 21 procent. Det bör betonas att underlaget för bedömning är litet. Uppföljande data från AURA-studien presenterades vid 16th World Conference on Lung Cancer i september 2015 [3]. Av 60 patienter som fått osimertinib som första linjens behandling var 72 procent progressionsfria efter tolv månader [10].

Kliniska observanda

Ingen dosbegränsande toxicitet kunde påvisas i doseskaleringsdelen av den publicerade studien. Vanligaste biverkningar var diarré, hudutslag, illamående, klåda, torr hud och minskad aptit [2]. I konferensrapporten om AURA fas II extensionsstudien, osimertinib 80 mg dagligen, rapporterades att 91 procent av patienterna fick någon form av biverkning som hänfördes till behandlingen. Vanligast var diarré och hudbiverkningar. Några patienter fick hyperglykemi och QT-förlängning. Tolv procent av alla biverkningar klassades som grad 3 eller högre. Två procent av patienterna avled till följd av biverkningar [3].

I en studie där osimertinib kombineras med en monoklonal antikropp mot PD-L1 (MED14736) har noterats en ökad frekvens av interstitiell lungsjukdom, vilket lett till att inklusionen avbrutits [11]. Interstitiell lungsjukdom är en känd men ovanlig biverkan av tidigare godkända EGFR-tyrosinkinashämmare. Det kan även noteras att i studien av Jänne et al rapporterades om sex fall av pneumonitliknande tillstånd bland totalt 253 patienter [2].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

I den ovan nämnda fas III studien där inklusionen avbrutits jämförs kombinationen osimertinib och en monoklonal antikropp mot PD-L1 (MED14736) med osimertinib ensamt (CAURAL, NCT02454933) på patienter som blivit resistenta mot EGFR tyrosinkinashämmare.

En studie initierades i slutet av 2014 där osimertinib jämförs med gefitinib och erlotinib vid primärbehandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer med aktiverande mutation i EGFR (FLAURA, NCT02296125).

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Clovis oncology utvecklar rociletinib med snarlika egenskaper som osimertinib. Kliniska studier pågår i fas III som både första och andra linjens behandling. En ansökan om godkännande som andra linjens behandling lämnades till EMA i augusti 2015 [12]. FDA har efterfrågat komplettering av data för klinisk effekt av rociletinib [13]

Boehringer Ingelheim utvecklar EGFR-tyrosinkinashämmare under namnet BI1482694 som också har effekt vid T790M mutation. Start för fas III studier som första och andra linjens behandling planeras under 2016.

Kostnad

Priset för Tagrisso i USA är \$12750 per patient och månad [14].

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Behandlingen är peroral och innebär en ny behandlingsprincip där idag ingen behandling finns.

Uppföljningsmöjligheter

Från den 1 november 2015 finns möjlighet att registrera i den nya versionen av Nationella läkemedelsregistret för tumörsjukdomar. Nationellt kvalitetsregister för lungcancer och sedvanlig läkemedelsstatistik.

Andra marknader

Osimertinib har just godkänts i USA. Användningen i Asien kan förväntas bli större än i USA och Europa eftersom mutationer i EGFR är vanligare hos asiater.

Troliga framtida försäljningsargument

Ny målinriktad behandlingsprincip för patienter där ingen etablerad behandling finns.

Författare

Curt Peterson, professor em och överläkare, Klinisk Farmakologi, Universitetssjukhuset Linköping

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga

Referenser

1. Nationellt vårdprogram Lungcancer. Landstingens och regionernas nationella samverkansgrupp inom cancervården, Mars 2015 (www.cancercentrum.se)
2. Jänne PA et al, AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-99
3. Chih-Hsin Yang J et al, AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA study phase II extension cohort. *Journal of Thoracic Oncology* 2015;10(9 suppl 2):S319
4. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm472525.htm> (2015-11-13)
5. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use July 2015 (EMA/463668/2015)
6. Opinions on annual re-assessments, renewals of marketing authorisations and accelerated assessment procedures adopted at the CHMP meeting of 18-21 May 2015. EMA 2015-05-22 (EMA/28010/2015)
7. New drugs online. UK Medicines Information, NHS 2015-09-15 (www.ukmi.nhs.uk)
8. Oxnard GR et al, Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res.* 2011 Mar 15;17(6):1616-22
9. Yu HA et al, Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013 Apr 15;19(8):2240-7
10. Ramalingam SS et al, AZD9291 in treatment-naïve EGFRm advanced NSCLC: AURA first line cohort. Abstract 1232. 16th World Conference on Lung Cancer
11. http://www.pmlive.com/pharma_news/az_halts_durvalumab_combination_trials_on_safety_grounds_840199 (2015-10-12)
12. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use, September 2015 (EMA/599965/2015)
13. <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=247187&p=irol-newsArticle&ID=2112606> (2015-11-16)
14. <http://www.reuters.com/article/2015/11/17/us-astrazeneca-cancer-tagrisso-idUSKCN0T61J420151117#jW8DCWdrRXhgsj6b.97>